Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Professor Dr. A. Dietrich.

ÜBER ZYTODIAGNOSTIK IN SERÖSEN ERGÜSSEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Herbert Gekeler
aus Ebersbach

1938

Buchdruckerei Christian Gulde, Tübingen

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Dozent W. Schmidt

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vielen Pleura- und Ascitespunktate, die immer wieder mit der Bitte um Untersuchung auf Tumorzellen eingesandt werden, stellen den Untersucher immer vor eine schwierige Entscheidung. Schon bei der Untersuchung von Gewebsstückchen trifft der Pathologe oft auf Fälle, die es ihm nur schwer ermöglichen, die Geschwulstnatur von Zellen festzustellen oder auszuschließen. Diese Beurteilung wird noch sehr viel schwieriger, wenn es sich darum handelt, einzelne Zellen oder Zellgruppen, die sich, losgelöst vom Zellverband, in einem Erguß befinden, auf ihre Gut- oder Bösartigkeit zu untersuchen. Diese Schwierigkeiten gaben deshalb Veranlassung, der Frage der Zelldiagnostik in Ergüssen näher zu treten und zu untersuchen, mit welchem Grad von Sicherheit es möglich ist, Geschwulstzellen in einem Erguß nachzuweisen.

Auf diesem Gebiet sind nun, besonders im Hinblick auf die praktische Bedeutung, nur sehr spärliche Mitteilungen zu finden. Man kann meist nur kurze, ganz allgemein gehaltene Betrachtungen über Eigenschaften von Geschwulstzellen finden, aber irgendwelche praktischen Hinweise, die für die Erkennung solcher Zellen von Wichtigkeit sein könnten, fehlen fast vollkommen. Die einzige Arbeit, die sich eingehend mit diesem Gebiet befaßt, ist eine Untersuchung von Prof. U. Quensel, Upsala (Acta Med. Scand. Bd. 68, 1928.). An Hand eines sehr großen Materials, das in mehreren Jahren zusammengetragen wurde, sucht er die Eigenschaften und etwa vorkommende Veränderungen der Endothelzellen festzustellen und wendet sich dann besonders der Frage zu, ob eine Geschwulstzelle als solche erkannt und von anderen, normalen, Zellen unterschieden werden kann. Ueber das Ergebnis dieser Untersuchungen wäre kurz folgendes anzuführen:

Den Ergüssen auf akut entzündlicher Grundlage schenkt er keine wesentliche Beachtung, sondern wendet sein Hauptinteresse den chronisch entstandenen bzw. den Stauungsergüssen und den Ergüssen bei Geschwülsten zu. Er stellt dann die „eigentlichen (hydropischen) Transsudate" den „Ergüssen bei Neubildungen, insbesondere beim Karzinom" gegenüber, und findet da im wesentlichen das, was hier kurz zusammengefaßt werden soll: Bei den eigentlichen Stauungsergüssen findet er die Endothelien entweder als Häutchen (nach Widal: Placards), wo sie in mehr unregelmäßigen Formen, zuweilen in Spindelform, auftreten; oder als einzelne Zellen, wo sie dann meist gleichmäßig rund erscheinen. Die Größe um 15 my schwankend, oft

mehrkernig, immer scharfe Kernmembran. Die Kernkörperchen beschreibt er als rund, etwa 1—1,5 my groß und meist 2—3 in einer Zelle. Als wichtig gegenüber den Befunden in Geschwulstfällen betrachtet er das gleiche Niveau, in dem die Zellen dieser Häutchen liegen. Ferner beschreibt er das Vorkommen von Verfettung bei den Endothelien, welche er als bisweilen recht beträchtlich angibt. Er lehnt es aber ab diesem Befund eine pathologische Bedeutung zuzuschreiben. Als pathologisch bezeichnet er nur große Fettmassen, die vor allem auch doppelt brechende Fettröpfchen aufweisen. Schließlich findet er noch Vakuolenbildung in den Endothelzellen. Er mißt diesem Befund aber keine große Bedeutung bei, sondern er glaubt, daß diese Vakuolen durch den Aufenthalt der Zellen in den Ergüssen entstanden sein können, was er damit begründet, daß er in den Schnittpräparaten keine Vakuolen gefunden habe. Bei Ergüssen, die bei Neubildungen (vor allem Karzinom) entstehen, hält er Verfettung und Vakuolisierung von Zellen als nicht wesentlich bedeutungsvoll zum Nachweis von Geschwulstzellen. Beachtung schenkt er nur ausgesprochenen Riesenvakuolen. In Geschwulstfällen findet er die Zellkerne in ihrer Größe stark wechselnd, auch weitgehende Verschiebung in der Beziehung von Zelle und Kern. Dann beschreibt er Zellhaufen, die durch ihr Auftreten in dichten Ballen oder Klumpen besonders auffallen. Diese Zellen betrachtet er als von Geschwülsten oder Metastasen stammend. Solche Zellhaufen sind nach außen scharf begrenzt; auch zeigen sie kein gleiches Niveau, sondern eine ganz beträchtliche Dicke, im Gegensatz zu den oben angeführten Zellhäutchen. Was nun die Diagnose einzelner Geschwulstzellen anbetrifft, so kommt Quensel zu keinem endgültigen Ergebnis. Er glaubt zwar, daß in den Veränderungen, die die Kernkörperchen der Zellen in Geschwulstfällen gegenüber anderen zeigen, der Ansatzpunkt zur weiteren Klärung der Frage sei, ohne jedoch selbst in dieser Richtung zu einem befriedigenden Ergebnis zu kommen.

Diese Vorbemerkung soll zeigen, was in der Frage der Zelldiagnostik in Ergüssen für Untersuchungen und Ergebnisse vorhanden sind. Aufgabe dieser Arbeit soll und kann es keineswegs sein, zu diesen Untersuchungen Stellung zu nehmen, da zu unseren Untersuchungen kein so ausgedehntes und ausgesuchtes Material zur Verfügung stand und da wir Quensels Methode nur vereinzelt angewandt haben. Diese Arbeit soll vielmehr versuchen, eine Grundlage zu schaffen, von der aus weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet unternommen werden können. Zum andern soll geklärt werden, wie weit man die Grenzen zum Nachweis einer Geschwulst aus den Zellen eines serösen Ergusses stecken darf.

Das Material, das untersucht wurde, stammt teils von Ergüssen, die bei Sektionen vorgefunden wurden, teils von Punktaten

die von der Klinik zugesandt wurden. Verwertet wurde das Material in verschiedener Weise, um Vorteile der einen oder anderen Methode zu finden. Leider waren die Mengen nicht immer ausreichend, um überall mehrere Methoden nebeneinander anzuwenden. Soweit ausreichend, war die Verwertung folgendermaßen: Die Ergüsse wurden zentrifugiert, möglichst sofort nach der Gewinnung. Dann wurden vom Sediment Ausstriche gemacht; in einigen Fällen wurde ein Teil des Materials frisch untersucht nach der Methode Quensels (Färbung des frischen Materials mit Methylenblau-Cadmium und Sudan-Cadmium). Soweit ausreichend wurde der Rest in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden, ebenso wie die Ausstriche mit Kresylechtviolett oder Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Einige Schnitte wurden auf eine besondere Weise angefertigt; es wurde das Sediment in eine Vene (V. Ovarica) gebracht und mit dieser zusammen eingebettet und geschnitten.

Zuerst sollen nun die Fälle untersucht werden, in denen eine Geschwulst sicher nicht vorlag:

Punktate, bei denen dies der Fall war, standen zwei zur Verfügung; und zwar handelte es sich bei diesen um entzündliche Ergüsse. In der sehr großen Anzahl von Leukozyten und Lymphozyten waren Endothelien nur schwer einwandfrei nachzuweisen. Dagegen zeigten sich in größerer Zahl lymphozytenähnliche Gebilde, deren Größe etwa großen Lymphozyten entsprach. Die Färbung war jedoch einwandfrei blasser als bei Lymphozyten. In diesen Gebilden waren auch 2—3 dunkel gefärbte Körperchen festzustellen, die stark an Kernkörperchen erinnerten. Es wird sich in diesem Fall wahrscheinlich um die Kerne von Endothelzellen handeln, bei denen die übrige Zelle zugrunde gegangen ist. Möglich wäre auch, an ein Kunstprodukt beim Ausstreichen zu denken, das den Zelleib zerstört hat. Der zweite Fall läßt neben Lympho- und Leukozyten nicht viel anderes mehr erkennen. Eine besondere Vergrößerung der Zellen oder Vakuolenbildung wurde hier nicht beobachtet. Dagegen läßt ein Schnittpräparat des in Paraffin eingebetteten Materials zahlreiche Zellen mit Vakuolen erkennen. Die betreffenden Zellen sind im Ganzen aber nicht vergrößert. Auch sind nur ganz vereinzelt die Kerne plattgedrückt (Siegelringform). Im Gegensatz zu den Ausstrichen sind hier keine der beschriebenen lymphozytenähnlichen Gebilde zu finden. In den weiteren Fällen handelt es sich um Ergüsse, die bei Sektionen vorgefunden wurden. In der Hauptsache waren es Herzbeutel- oder Pleuraergüsse. Entzündliche Ergüsse waren keine darunter. Mit einigen Ausnahmen kann man, besonders bei den Herzbeutelergüssen, annehmen, daß es sich um physiologische Transudate handelt. Soweit es notwendig erscheint, soll auf diese Ausnahmen hingewiesen werden. Im großen und ganzen weichen die Befunde kaum voneinander

ander ab. In einigen Fällen (besonders bei zwei Fällen von Lymphogranulomatose) sind unter den Zellen größere Mengen von Leukozyten bzw. Lymphozyten zu finden. Hier macht sich dann ein stärkerer Zerfall der Zellen bemerkbar.

Nun zu den Endothelien selbst: Ihre Form ist meist rund, wenn sie einzeln vorkommen. In Verbänden ist ihre Form meist unregelmäßig, manchmal spindelig. Oft findet man die Zellen in Häutchen, von manchmal über hundert, mosaikartig beieinander liegen. Vor allem waren derartige Häutchen in Transudaten von Herzbeuteln zu finden (in einzelnen Präparaten waren außer diesen Häutchen fast keine einzelnen Zellen zu finden). In Schnittpräparaten sieht man diese „Placards" als lange, geschlängelte, Zellketten, die dann deutlich das gleiche Niveau erkennen lassen, in dem diese Zellen liegen. Eine Vergrößerung der Endothelzellen ist nicht häufig, doch in allen Fällen immer wieder anzutreffen. Nur in einem Fall konnten mehr vergrößerte Zellen festgestellt werden und zwar handelte es sich um einen Erguß größeren Ausmaßes, der längere Zeit bestanden hatte; die Sektion fand erst 41 Stunden nach dem Tod statt, so daß man die Vergrößerung der Zellen durch Quellung erklären könnte (auf postmortale Veränderungen soll weiter unten noch eingegangen werden). Das Zellprotoplasma ist, besonbei den Kresylpräparaten, nur blaß gefärbt, bei den H. E.-Präparaten dagegen ist ein recht deutlicher Unterschied der Färbbarkeit der einzelnen Zellen zu finden. So kommen sehr intensiv gefärbte Zellen vor und solche, bei denen das Plasma kaum zu erkennen ist. Auch die Kerne zeigen bei beiden Färbungen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Stärke ihrer Färbung. Die Zellen der Placards sind immer blaß gefärbt, während die stärker gefärbten Zellen immer einzeln vorkommen. Ziemlich häufig findet man Zellen mit zwei Kernen, ohne daß damit eine Vergrößerung der Zelle verbunden wäre. Manchmal füllen die Kerne fast die ganze Zelle aus; oder sie liegen halbmondförmig ganz am Rand. Vakuolen sind dabei so gut wie nie festzustellen. In den dunkel gefärbten Kernen sind deutlich Kernkörperchen zu erkennen, die man in den blassen Zellen nicht findet. Bei diesen findet man dagegen bläschenartige Gebilde, die in ihrer Größe etwa den Kernkörperchen entsprechen. In H. E.-Präparaten erscheinen diese „Bläschen" rötlich gefärbt. Einige Präparate lassen deutliche Zerfallserscheinungen erkennen, die sich in Unregelmäßigkeit der Zellgrenzen und Zerfließen des Protoplasmas zeigen. Diese Erscheinungen findet man aber nur bei den blaß gefärbten Zellen; diese zeigen dann auch in den Kernen eine ineinander überfließende rot-blau Fleckung. Auffallend war in einem Fall, daß im Herzbeutelerguß diese Zerfallserscheinungen in keiner Weise zu finden waren, während der Pleura- und Peritonealerguß diese Zeichen sehr deutlich erkennen ließ. Vakuolenbildung war nir-

gends auffallend. Bei den wenigen vakuolisierten Zellen, die gefunden wurden, war der Zellkörper an sich nicht, oder ganz geringfügig, vergrößert. Nur in einem Fall (Herzbeutelerguß gering, Tod an Halsphlegmone mit eitriger Bronchitis) war die Zahl der Vakuolen größer. Vakuolisierte Zellen wurden in keinem Fall in einem Zellverband beobachtet, sondern zeigten sich immer allein. Zu der Kernzahl ist noch zu bemerken, daß mehr als zwei Kerne nur selten in den Zellen angetroffen wurden. Ferner sind in vergrößerten Zellen keineswegs die Kerne etwa auch immer vergrößert oder etwa zwei oder mehr Kerne vorhanden. — Diese Zusammenfassung mag genügen; sie soll auch nur einen kurzen Eindruck von den Zellformen und -veränderungen geben, die sich in Transudaten bei Fällen ohne Neubildungen gefunden haben. Sie sollen auch nur einem Vergleich mit den Geschwulstfällen dienen.

Nun zu den Fällen, in denen bei der Sektion das Bestehen einer Geschwulst festgestellt wurde; oder, soweit es sich um Punktate handelt, bei denen der Erguß in einen sicheren Zusammenhang mit einer Geschwulst gebracht werden kann. Um die vorkommenden Zellformen besser vergleichen zu können, sollen die einzelnen Fälle einzeln beschrieben werden:

Fall 1:

(S. N. 414/35, Sekt. 7 Std. p. m.) 54 Jahre alter Mann. Spindel- bis polymorphkerniges Sarkom der Schilddrüse. Stellenweise mit starker Polymorphie und Riesenzellen. Starke Pleuraaussaat mit Erguß. Zur Untersuchung lagen vor: Ausstriche mit Kresyl bzw. mit H. E. gefärbt.

Es finden sich zahlreiche Leukozyten; daneben, etwas spärlich, Endothelzellen, die fast ausschließlich mehr oder weniger vergrößert sind, teilweise sogar recht erheblich. Oft ist der Kern so groß, daß er fast die ganze Zelle ausfüllt. In anderen Fällen wiederum ist das Verhältnis der Vergrößerung bei Kern und Zelle gleich. Teilweise sind am Plasma der Zellen Auflösungserscheinungen zu beobachten. Bei einzelnen, vergrößerten, Zellen sind zahlreiche kleine Bläschen, über die ganze Zelle verteilt, zu beobachten. An anderen Stellen zeigt der Kern eine wolkige Fleckung. Vakuolen wurden hier keine beobachtet.

Fall 2:

(S. N. 423/35, Sekt. 17 Std. p. m.) 51jähriger Mann. Nierenkarzinom, starke Pleuraaussaat mit Erguß. Untersucht wurden Ausstriche mit Kresyl- bzw. H. E.-Färbung. Zum Vergleich lag noch ein Schnittpräparat der Lunge (Pleura) vor.

Das Ausstrichpräparat zeigt reichliche Zellmassen, die in der Hauptsache aus Endothelzellen bestehen. In überwiegender Zahl sind die

Zellen mehr oder weniger vergrößert, teilweise sogar sehr stark. Vereinzelt zeigen sich Zellhäutchen, die aber keinerlei Veränderungen zeigen. Hier finden sich in ganz ausgesprochener Weise die schon im vorigen Fall beschriebenen Bläschen, die hier deutlich die Zellen zerstören; man findet dann die Zellen wie zernagt. Manchmal bleibt nur ein feines Gitterwerk zurück. Oft findet man Zellen, meist vergrößerte, deren Kerne wolkige Flecken aufweisen. Fast in allen Zellen erscheinen die Zellen vergrößert. Sehr deutlich, besonders gegenüber den vereinzelten Zellhäutchen, findet man sehr oft Zellhaufen, die mehr oder weniger „verbacken" erscheinen. Sie lassen sich meist deutlich in verschiedenen Ebenen einstellen, was besagt, daß sie nicht wie die Placards in einer Ebene liegen, sondern eine gewisse Dicke aufweisen. Nach außen sind sie immer scharf begrenzt, während nach dem Zentrum zu die Zellgrenzen wegen der intensiven Färbung verschwinden. Es handelt sich hier wohl um dieselben Zellballen, wie Quensel sie auch beschrieben hat. Vom selben Fall liegt ein Schnitt der Lunge an der Pleuraoberfläche vor, der interessante Vergleiche ermöglicht. Ein kleiner Bezirk der Lunge ist mit Tumormassen verstopft; diese Massen gehen von den Lymphbahnen aus; hier und da in den befallenen Alveolen und Bronchiolen finden sich Zellhaufen, die ziemlich genau denjenigen im Erguß gleichen. Dies soll hier nur als Befund festgestellt werden. Weiter unten wird darauf noch zurückzukommen sein. Vakuolen sind zwar in diesem Präparat zu finden, tragen aber zu dem an sich sehr auffallenden Bild nicht wesentlich bei. Sie sind meist in Siegelringform, also mit plattem, an der Wand liegendem Kern, und mitunter ziemlich vergrößert.

Fall 3:

(S. N. 432/35, Sekt. 5 Std. p. m.) 57jähriger Mann. Rechtsseitiger Lungenkrebs mit breitem Durchbruch in den Herzbeutel. Präparate: Ausstriche von Herzbeutelerguß; Färbung Kresyl und H. E. Das Präparat zeigt massenhaft Leukozyten. Man trifft Zellen, die meistens stark vergrößert sind; besonders die Kerne fallen durch ihre Vergrößerung auf und füllen meist die ganze Zelle aus. Soweit sich nicht Zerfallserscheinungen bemerkbar machen (wie sie oben beschrieben wurden), zeigen die Kerne ein fädiges Gerüst (Chromatingerüst). Die blasigen Zerstörungserscheinungen sind auch hier zu finden. Auch ist manchmal sehr deutlich, wie sich Leukozyten um Zellhaufen oder einzelne Zellen lagern, und die dann wie angenagt erscheinen. Dies werden wohl Phagozytoseerscheinungen sein, die eingedrungene Geschwulstzellen zu zerstören suchen. Auch hier finden sich Zellklumpen in der schon beschriebenen Weise. Vereinzelt sieht man auch Zellgruppen, deren Zellen die Form von Zylinderepithel zeigen. Mehrkernige Zellen (4—5 Kerne) sind nicht selten.

Außerdem finden sich in diesem Fall zahlreiche Vakuolen, die zuweilen eine sehr beträchtliche Größe annehmen. Fast durchweg sind Siegelringformen festzustellen. Auffallend sind Zellen, deren Kerne fast den ganzen Zellkörper ausfüllen. Diese Kerne zeigen immer eine ausgesprochene unregelmäßige Begrenzung und sind fast immer von dichten Leukozytenhaufen umlagert.

Fall 4:

(S. N. 457/35, Sekt. 33 Std. p. m.) 64jähriger Mann. Bronchialkarzinom, daneben gangräneszierende Pneumonie mit Pleuraempyem. Kein Durchbruch oder nachweisbare Pleuraaussaat. Ausstriche des Empyems, Kresyl- bzw. H. E.-Färbung.

Das Präparat zeigt massenhaft Bakterien, daneben viele Lymphozyten und Leukozyten; auch Endothelzellen sind reichlich vorhanden. Diese letzteren sind meist etwas vergrößert, besonders die Kerne. Besonders auffallende Vergrößerungen, wie in den eben beschriebenen Fällen, sind hier jedoch nicht zu treffen. Placards oder Zellklumpen sind hier nicht zu finden gewesen. Auch Vakuolen waren nicht zu finden. Gegenüber den bisher beschriebenen Präparaten ist zu bemerken, daß in diesem Fall das Gesamtbild einheitlicher erscheint.

Fall 5:

(S. N. 71/36, Sekt. 10 Std. p. m.) 46jähriger Mann. Nierenkarzinom von großer Gewebsunreife, ausgedehnte Karzinose beider Lungen und Pleuren, mit Ergüssen. Präparate: Ausstriche von Pleura- und Herzbeutelergüssen (Kresyl- und H. E.-Färbung), Schnitte von eingebettetem Pleuraerguß (H. E.-Färbung), Schnitte von Lungen- und Nierentumor. Im Herzbeutel war keine Aussaat zu finden.

Pleura: Der Erguß ist sehr stark hämorrhagisch. Viele Lymphozyten. Die angetroffenen Zellen sind mäßig vergrößert, was fast durchweg der Fall ist und insbesondere auch die Kerne betrifft. Diese zeigen auch teilweise die kleinen Bläschen. Ziemlich häufig sind hier Zellklümpchen mit den charakteristischen Merkmalen zu finden. Vakuolen kommen verschiedentlich vor, immer in Siegelringform; meist sind die Zellen dabei ziemlich vergrößert. Zerfallserscheinungen sind hier nicht in erheblichem Maße zu beobachten. Auch sind stark vergrößerte Zellen zu sehen, doch beherrschen sie nicht, wie in den zuerst beschriebenen Fällen, das Gesamtbild. Herzbeutel: Die Zellen sind nur mäßig vergrößert, erheblich stärker dagegen die Kerne. Sie zeigen oft die kleinen Bläschen und sind dann auch besonders blaß gefärbt, doch findet man stark vergrößerte Zellen nicht selten. Vereinzelt trifft man auch auf Zellklumpen. Vakuolen sind oft zu erkennen, darunter viele in Siegelring-

form; Vergrößerung der Zellen ist dabei nicht immer vorhanden. Häufig sind auch Zellhäutchen, doch sind sie meist nicht so schön gleichmäßig, sondern zeigen Zeichen des Zerfalls und ihre Kerne sind meist wolkig gefleckt. Schnittpräparate zeigen teilweise den Befund des Pleuraergusses noch ausgeprägter. So insbesondere den Unterschied zwischen den Zellhäutchen und den Zellklumpen. Letztere erscheinen hier fast wie abgekapselt, und von einer Membran umgeben, manchmal machen sie fast das Bild eines quergetroffenen Drüsenschlauches; immer liegen sie in einer hofartigen Ausspaarung.

Fall 6:

(S. N. 516/36, Sekt. 4 Std. p. m.) 14jähriges Mädchen. Ovarialkarzinom, (malignes Teratom); Pleura- und Peritonealkarzinose; linke Lunge: Karzinose, Kompressionsatelektase, zwei Liter Erguß. Peritonealkarzinose: großer Erguß, große Tumoren im Bauch. Pleura- und Peritonealerguß je ein Kresylpräparat.

Beide Ergüsse zeigen neben reichlich Leuko- und Lymphozyten ziemlich wenig. Meist sind es nur mehr oder weniger gerinnselartige Massen, so daß in den Präparaten kein einwandfreier Befund zu erheben ist. Vakuolen wurden nicht gefunden. Vielleicht wird nachher nocheinmal auf diesen Fall zurückgegriffen, deshalb soll er hier erwähnt werden. Doch soll auf auf eine Besonderheit, die weiter oben schon einmal beschrieben wurde, noch hingewiesen werden. Die Leukozyten liegen hier mehr oder weniger deutlich in kleinen Gruppen beieinander. Darin kann man meist Reste von Zellen erkennen oder auch nur blaß rosa gefärbte, wolkige Massen; sie bilden einen deutlichen Gegensatz zu den tief blau gefärbten Leukozyten. Vereinzelt zeigen hier Kerne eine feine Körnelung, die den Eindruck einer rauhen Oberfläche macht. Bei dem Präparat des Pleuraergusses sind diese Erscheinungen nicht so deutlich, stärkerer Zerfall, weniger Leukozyten, an manchen Stellen Bakterien.

Hier folgen nun zwei Punktate, eines von der Pleura und eines von einem Ascites, die ziemlich sicher mit einer Geschwulst in Zusammenhang gebracht werden können.

Fall 7:

(E. N. 3210/36) 40jährige Frau. Jetzt Supraorbitaltumor, Lungentumor, Pleuraerguß. Präparate von Pleurapunktat.

Neben einem Ausstrich, der aber nichts besonderes erkennen läßt, sind hier in der Hauptsache Paraffinschnitte vorhanden. In dem Gerinnsel der Schnitte liegen frei, in einer Ausspaarung, Zellhäufchen. Sie sind, auch in ihrem Zellplasma, stärker gefärbt als die Umgebung. Dies zeigen andere Präparate deutlicher, in denen nur diese Zellhäufchen und einige Lymphozyten gefärbt erscheinen,

während alles andere fast ungefärbt ist. Teils findet man diese Häufchen als kleine Klümpchen, teils erscheinen sie wie quergetroffene Drüsen. Die Kerne dieser Zellen sind ziemlich groß und unregelmäßig. In ihnen sieht man Kernkörperchen, meist eines, das aber sehr häufig als stark gefärbter dicker Tropfen im Kern erscheint. Im H. E.-Präparat ist dieses Körperchen blaß rot gefärbt. Zellen, die außerhalb dieser Klümpchen vorkommen, haben nur ganz kleine oder gar keine dieser Körperchen. Ferner zeigen die Kerne eine deutlich durch die Färbung hervortretende Gitterstruktur, die in anderen Zellen nicht zu beobachten ist.

Fall 8:

(E. N. 3093 37) Frau mit Verdacht auf Ovarialtumor. 1932 Radikaloperation des Uterus, 1936 Cholecystektomie. Ascitespunktat.

Das Ausstrichpräparat zeigt ziemlich wenig Zellen, doch finden sich darunter viele, die ganz enorm vergrößert sind. Hierin sind auch Kernkörperchen zu finden, die sehr groß und eckig sind. Die Zahl ist verschieden; sie beträgt 1—5 in einem Kern; meistens aber etwa zwei. Es sind auch einige wenige Zellklümpchen zu finden, von denen besonders eines sehr deutlich die Dicke erkennen ließ, bei Einstellung auf verschiedene Ebenen. Am Rande lassen diese Häufchen ziemlich klare Grenzen erkennen, während nach der Mitte zu dies nicht mehr so deutlich zu sehen ist; doch kommt dies hier von der Dicke und nicht von einem einfachen Verschmelzen. Daneben finden sich noch Lymphozyten. In den Schnitten sind ebenfalls Lymphozyten zu finden; daneben in sehr großer Zahl ganz erheblich vergrößerte Zellen. Diese liegen oft in großen Bezirken beieinander und machen stellenweise den Eindruck von Fettgewebe, weil das Plasma ganz dünn erscheint. Vakuolen sind nur ganz selten zu finden. Manchmal sind auch hier Zellklümpchen zu finden, doch sind diese meist ganz klein.

Nun sollen noch einige Punktate beschrieben werden, die ohne klinische Diagnose oder sonstige Anhaltspunkte zur Untersuchung kamen. Besonders soll ein Fall noch Erwähnung finden, der in seinen Präparaten sehr stark den Geschwulstfällen ähnlich schien, bei dem aber die später erfolgte Sektion einwandfrei einen ganz anderen Befund ergab:

Fall 9:

(E. N. 2097/36, 2195/36, 2234/36, S. N. 132/36) 31jährige Frau. Pleurapunktat mit Tumorverdacht. Die Untersuchungen ergaben ziemlich kurz hintereinander sehr verschiedene Resultate und zwar: am 25. I. 36 „keine auf Tumor verdächtigen Zellen", am 13. II. 36

„epitheliale Neubildung, Pleuratumor (Metastase)?", am 21. II. 36 „chronisch entzündliche Veränderung". Exitus am 7. IV. 36. Sekt. 5 Std. p. m.: Todesursache eine essentielle Hypertonie bei Nierenveränderungen. Der Befund an den Respirationsorganen ergab: Pleuratranssudat rechts (3 L.) und keinerlei Anhalt für irgendwelche geschwulstartige Veränderungen.

Ein Präparat zeigt in dichten Erythrozytenmassen Lymphozyten und Endothelzellen, die meistens vergrößert sind, sogar in recht beträchtlichem Maße. Manchmal liegen sie auch in Gruppen beisammen und zerfließen dabei ineinander. Die Kerne sind auch erheblich vergrößert, aber kaum mehr gefärbt, und treten kaum aus dem Zelleib hervor. Kernkörperchen sind nicht immer deutlich zu sehen. Im Ganzen zeigt das Präparat außerordentlich wenig. Ein vollkommen anderes Bild weist das zweite Punktat auf. In den Ausstrichen finden sich neben Leuko- und Lymphozyten sehr viele Zellen, die fast ausnahmslos stark vergrößert sind. Oft sind sie zu kleinen Verbänden miteinander verschmolzen, zeigen dabei aber keine nachweisbare Dicke. Manchmal hat man den Eindruck, als ob die Zellen ineinander fließen würden. Daneben sieht man sehr große Vakuolen. Die Kerne sind meist erheblich vergrößert, sind aber so schwach gefärbt, so daß sie sich von der übrigen Zelle nur wenig unterscheiden. Kernkörperchen sind in ihnen auch nirgends deutlich zu erkennen. Die Zellen sind oft mit schwarzbraunen Pigmenttröpfchen bedeckt, so daß sie den Herzfehlerzellen in der Lunge gleichen. Paraffinschnitte zeigen vergrößerte Zellen in dichten Massen, oft mit Vakuolen. Im Gerinnsel sieht man oft Zellen (meist 2—3), die zusammengebacken und etwas von der Umgebung getrennt sind. Die Kerne und die Zellgrenzen erscheinen jedoch nicht so deutlich voneinander unterschieden; manchmal glaubt man auch Vakuolen in ihnen zu erkennen. Das dritte Punktat gibt wieder ein anderes Bild. Es ist stark hämorrhagisch, zeigt viele Leuko- und Lymphozyten. Ferner findet man einzelne Endothelzellen mit großem Kern, der meist gekörnt erscheint. Viele dieser Zellen zeigen auch starken Zerfall. Oft sind Zellhaufen zu sehen, in denen man meist Leukozyten erkennen kann; daneben aber auch Endothelien, die aber mehr oder weniger zerfallen sind, und von denen oft nur noch unbestimmte Massen übrig sind. Oft sieht man, wie vorher, braune Pigmenttröpfchen in den Zellen. Vakuolen sind nur vereinzelt festzustellen.

Fall 10:

(E. N. 2703/36) Pleurapunktat, Tumorverdacht.

Reichlich Lymphozyten. Die übrigen Zellen sind sehr oft erheblich vergrößert, in ihnen heben sich die Kerne aber meistens kaum von ihrer Umgebung ab. Sie sind meist sehr groß, zeigen manchmal

eine feine Körnelung, manchmal auch ein fädiges Gerüst. Ab und zu findet man Zellen, die miteinander verbacken sind und miteinander verschmelzen; doch liegen diese Zellen immer in einer Ebene. Anzutreffen sind ferner sehr große Vakuolen. An einzelnen Stellen finden sich Zellen, die nicht besonders groß sind, aber einen deutlich gefärbten Kern aufweisen. Sie sind meistens von zahlreichen Leukozyten umlagert und von ihnen angefressen. Solche Gesichtsfelder zeigen ein wildes Durcheinander.

Fall 11:

(E. N. 452/37) Pleurapunktat, Tumorverdacht.

Stark hämorrhagisch. In den dichten Zellmassen ist nur wenig deutliches zu erkennen. Hervorstechend ist nur, daß die meisten Zellen mäßig vergrößert sind. Die ebenfalls großen Kerne zeigen hinsichtlich der Färbung keinen großen Unterschied gegenüber der übrigen Zelle. Dazwischen fallen Zellen auf mit einem stärker gefärbten Kern und bläulichem Plasma; diese Kerne sind auch kleiner als in den anderen Zellen. Dazwischen liegen in reichlicher Menge undefinierbare Elemente, die das Aussehen von zerdrückten Kernen haben. Schnittpräparate lassen gegenüber den Ausstrichen nichts wesentlich Neues erkennen. Auch ein mit Methylenblau-Cadmium gefärbtes Präparat zeigt nichts Besonderes. Auch wurde hier eine neue Methode versucht, indem das Sediment in eine Vene eingelegt wurde und davon Schnitte angefertigt wurden. Soweit sich in diesem einen Fall feststellen ließ, haben sich die Zellen, im Vergleich mit den anderen Schnitten, besser erhalten und bieten ein wesentlich klareres Bild. Weiteres siehe unten!

Ehe auf diese Befunde nun näher eingegangen werden soll, soll zunächst ganz kurz festgestellt werden, was für Erscheinungen evtl. postmortal bedingt sein können und ob hierbei etwa rasch Veränderungen eintreten, die das Bild der Zellen wesentlich verändern. Auch soll auf einen etwa vorkommenden stärkeren und rascheren Zerfall bei Vorhandensein von Geschwülsten hingewiesen werden:

Betrachten wir die Ausstriche von Fällen, die verhältnismäßig rasch zur Sektion kamen und vergleichen sie mit solchen, die erst nach vielen Stunden seziert wurden, so sind die Unterschiede noch nicht einmal so sehr groß. Meistens findet man da, außer einer verschieden starken Färbbarkeit (schwächer bei später sezierten Fällen) der Zellen und Kerne nicht sehr viel. Die Veränderungen sind vielmehr von allen möglichen anderen Umständen abhängig: ein Erguß kann aus irgendwelchen Gründen reichlich Leukozyten bzw. Lymphozyten enthalten; er kann noch während des Lebens längere Zeit bestanden haben und wird natürlich Zeichen von Zerfall zeigen; oder er kann erst nach dem Tod entstanden sein; dies besonders

dann, wenn es sich nur um eine geringe Menge handelt. Es können deshalb die vorgefundenen Veränderungen nicht ohne weiteres als postmortale gewertet werden.

Wenn man nun einzelne Fälle vergleicht, so findet man z. B. bei Herzbeutel transsudaten immer in ausgesprochener Weise große, oft aus vielen hundert Zellen bestehende, Häutchen, und zwar unabhängig davon, ob die Sektion und Entnahme der Flüssigkeit bald nach dem Tode, oder erst sehr viel später erfolgte. Auch zeigen in beiden Fällen diese Häutchen keine besondere Verschiedenheit, höchstens, daß in dem letzteren Fall eine wolkige Fleckung der Kerne zu beobachten war. Es ist deshalb wohl möglich, daß diese Häutchen sich schon intra vitam abgelöst haben; eindeutig zu beweisen wäre dies natürlich nur durch ein Herzbeutelpunktat. Man findet diese Häutchen ja auch in Punktaten der Pleura ab und zu; da sie jedoch ihrer Schwere nach unten sinken, so wird man sie bei Punktionen auch weniger leicht und groß bekommen. An diesen Häutchen ist auch auffallend, daß bei Vorhandensein von Leukozyten im Erguß diese eigentlich nie um die Häutchen zu finden sind; das würde darauf hinweisen, daß die Zellen dieser Häutchen abgestorben sind. Sind Leukozyten in der Flüssigkeit enthalten, so sieht man einen sehr starken Zerfall der Endothelzellen, oder man sieht, wie diese von Leukozyten zerstört werden; und hier kann man nach verhältnismäßig kurzer Zeit nur noch unbestimmbare Massen antreffen. Dieser Zerfall ist wohl durch fermentative Wirkung der Leukozyten verursacht. Auffallend war bei einem Fall, wo bei einer Lymphogranulomatose in der Bauchhöhle, im Herzbeutel und in der Brusthöhle Ergüsse bestanden: Die Ergüsse der Brust- und Bauchhöhle zeigten bei reichlichem Leukozytengehalt sehr starke Zeichen des Zerfalls, während im Herzbeutel nur sehr große Zellhäutchen zu finden waren, ohne besondere Zerfallserscheinungen. Hier waren aber auch keine Leukozyten zu finden. Hier handelt es sich wohl um Phagozytosewirkungen, die ziemlich sicher schon vor dem Tode gespielt haben. In einigen anderen Fällen, in denen auch ein größerer Erguß längere Zeit bestanden hatte, konnte man vergrößerte Zellen finden, die teilweise riesenhafte Ausmaße zeigten. Dies kann man wohl auf ein Quellen abgestoßener Zellen zurückführen, zumal diese Zellen, besonders auch in ihren Kernen, nur eine sehr schwache Färbbarkeit aufweisen, was darauf hinweist, daß diese Zellen abgestorben sind. Betrachtet man nun Geschwulstfälle darauf hin, ob vielleicht stärkere Zerfallserscheinungen vorliegen, so findet man, daß eine Entscheidung darüber keineswegs einfach ist. Bei Ergüssen, die in Begleitung von akuten Geschwulstaussaaten aufgetreten sind, findet man allerdings sehr starke Zerfallserscheinungen; dieser Zerfall kann aber auch durch die Wirkung der Leukozyten hervorgerufen sein, die

in solchen Fällen als Reaktion des Körpers massenhaft auftreten. Dies erscheint sogar ziemlich wahrscheinlich, denn in einem mehr chronischen Fall (Fall 2), der erst 17 Stunden nach dem Tode zur Sektion kam, zeigten sich keine besonders auffallenden Zerfallserscheinungen und verhältnismäßig wenig Leukozyten. Erwähnenswert ist hier nur, daß in besonderem Maße (in anderen Fällen aber auch) die Zellen von kleinen Bläschen zerfressen und zernagt erscheinen, so daß manchmal nur noch ein Gittergerüst übrig blieb. Der Fall 3, der schon 5 Stunden nach dem Tode seziert wurde, zeigt dies und andere Zerfallserscheinungen auch; daneben sind hier aber massenhaft Leukozyten vorhanden.

Es ist nun zu sagen, daß beim Zerfall der Zellen Leukozyten, oder etwa auch länger bestehende Ergüsse, einen wesentlich stärkeren Anteil haben, als etwa eine postmortale Autolyse der Zellen. Gerade auch hinsichtlich von Krebsfällen ist wohl das Vorhandensein von Krebszellen weniger für einen raschen Zerfall verantwortlich zu machen, als vielmehr die in solchen Fällen ausgetretenen Leukozyten und Lymphozyten, die sich ja bei akuten Aussaaten massenhaft finden können; dies ist aber auch bei allen möglichen Entzündungen in mehr oder minder ausgeprägter Form zu finden. Im übrigen werden sich auch Veränderungen, die sich nach dem Gesamttod des Körpers einstellen, in den Geweben sehr viel stärker bemerkbar machen, als etwa in einzelnen Zellen oder kleineren Zellverbänden, die intra vitam bereits abgestoßen wurden. Da aber die Zellen, die in Punktaten gefunden wurden, meistens schon längere Zeit aus dem Organismus gelöst sind, sind bei ihnen auch schon viel weiter gehende Degenerationserscheinungen zu beobachten; diese zeigen sich in der Hauptsache in einer sehr schwachen Färbbarkeit, die oft zwischen Zellkern und Zelle keinen deutlichen Unterschied erkennen läßt. Andere Zellen, meistens einzelne, zeigen durch ihre deutlichere Färbbarkeit, daß sie sicher erst vor verhältnismäßig kurzer Zeit aus dem Zellverband ausgeschieden sind.

Nach dem Gesagten ist also nicht notwendig, daß im Folgenden auf die Bedeutung postmortaler Veränderungen besondere Rücksicht genommen wird, denn wie gezeigt, beeinträchtigen sie in keinem der Fälle das Zellbild in wesentlichem Maße.

Will man nun näher auf die Frage eingehen, ob Geschwulstzellen in einem Erguß nachgewiesen werden können, so muß man sich zunächst klar machen, wie diese Zellen von einem Tumor, bzw. von einer Metastase, in den Erguß gelangen können. Borst gibt zwei Wege einer sekundären Krebsentwicklung in den Körperhöhlen an (Verhandlungen der Physik. Med. Gesellschaft zu Würzburg N. F. Bd. 31. 1897.):

1. Als den einen Weg bezeichnet er das Vordringen von Krebsmassen in der Serosa von den Lymphbahnen her. Seinen Beobachtungen nach verhält sich in diesem Fall das Endothel entweder reaktionslos, oder es stößt sich ab.

2. Oder aber es erfolgt ein Durchbruch eines Tumors, verbunden mit einer Aussaat von Krebszellen über die serösen Häute. In diesem Fall nun, wo das Endothel von außen her, z. B. vom intraperitonealen Raum aus, angegriffen wird, reagiert es vollkommen anders. Es verändert sich durch Schwellung, Kernvermehrung und oft sehr reichliche Proliferation. Diese Veränderungen faßt Borst als entzündliche Alteration der Endothelien auf, die durch Krebszellen oder deren Produkte hervorgerufen werden.

Auch v. Gierke beschreibt die Verbreitung von Geschwulstzellen in ähnlicher Weise für das Bauchfell. Danach erfolgt die Ansiedlung entweder konstinuierlich über das Bauchfell, oder es erfolgt eine Aussaat von der freien Peritonealoberfläche aus durch in die freie Bauchhöhle gelangte, lebende und implantationsfähige Krebszellen. Die Ansiedlung erfolgt meist der Schwere entsprechend in den unteren Bauchpartien im Douglas und am Ovar, oder aber, dem Resorptionsstrom folgend, weiter oben im Netz oder am Zwerchfell. Beide Formen der Ausbreitung können natürlich auch nebeneinander vorkommen (v. Gierke in Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. patholog. Anatomie, Bd. IV, 1 S. 1111.).

Diese Ausbreitungsarten und das Verhalten der Endothelien dabei ist natürlich von großer Bedeutung für eine Diagnose von Geschwulstzellen in einem Erguß. Nach der einen Möglichkeit (Ausbreitung von den Lymphbahnen her) würden bei einem Durchwachsen der Geschwulstmassen in das Endothel natürlich auch im Laufe der Zeit einzelne Geschwulstzellen in die freie Bauchhöhle gelangen. Diese Geschwulstzellen würden aber nur ziemlich vereinzelt auftreten, was natürlich ihren Nachweis außerordentlich erschwert. Was nun die andere, also intraperitoneale Art der Ausbreitung anbetrifft, so liegt hier die Sache anders. Hier bilden sich auf der Serosaoberfläche durch Ansiedlung von Krebszellen Knötchen, die oft ein pilzartiges Aussehen zeigen und mit ihrer Unterlage nur in ganz loser Verbindung stehen. Hier können sich natürlich leicht ganze Verbände von Geschwulstzellen ablösen, die man dann in Punktaten finden kann. Solche Häufchen lassen sich wesentlich leichter gegen Endothelhäutchen oder einzelne Endothelzellen unterscheiden. Sie werden z. B. von Quensel für die Diagnose von Geschwulstzellen als sicher brauchbar betrachtet.

Um gerade hier zu verweilen, seien nun die Ergebnisse aus den hier bearbeiteten Fällen herangezogen (über die Art der Ausdehnung dieser Karzinome war meist nichts zu erfahren). In allen als sicher krebsig festgestellten Fällen fanden sich Zellklümpchen, die

mit den eben beschriebenen Geschwulsthäufchen sehr gut in Beziehung gebracht werden können. Meist konnte man sie mit der Mikrometerschraube mehr oder weniger deutlich in verschiedenen Ebenen einstellen. Nach außen waren immer scharfe Grenzen zu beobachten. Nach der Mitte zu machte meistens eine sehr starke Färbung der einzelnen Zellen eine deutliche Erkennung der Grenzen fast unmöglich. Ueberhaupt muß hier festgehalten werden, daß diese Zellklümpchen sehr stark gefärbt sind und diese Färbung, im Gegensatz zu ihrer Umgebung, meistens in vollem Maße beibehalten, wenn wieder entfärbt wird. Interessant sind hier auch Schnitte, die in bezug auf die Zellklümpchen ein auffallendes Bild zeigen: hier liegen die quergetroffenen Häufchen in einer hofartigen Ausspaarung, so daß mit dem umgebenden Gewebe keine Verbindung mehr besteht (siehe Fall 5 und 7). Borst erwähnt als Eigenschaft von Krebsmassen ein rethrahieren des krebsigen Gewebes von seiner Umgebung bei Fixierung in Alkohol. Dies läßt es durchaus möglich erscheinen, daß es sich in den beschriebenen Fällen um Klümpchen von Krebszellen handelt, die sich bei der Behandlung mit Alkohol von ihrer Umgebung gelöst haben, und deshalb in den Schnitten frei in einem Hof liegend erscheinen. Außerdem können gerade diesen Zellen noch andere auffallende Merkmale nicht abgesprochen werden. Zunächst soll noch darauf hingewiesen werden, daß, wie schon bei Fall 2 beschrieben, in einem Schnitt von Lungengewebe die von dem Tumor befallenen Bezirke in den Lungenbläschen Geschwulstmassen erkennen lassen, die als Klümpchen genau das gleiche Bild darstellen, wie in den Schnitten des Ergußmaterials. Diese Uebereinstimmung gilt auch für die im Folgenden beschriebenen Besonderheiten. In den Schnitten zeigen die Zellklümpchen ab und zu das Bild von quergetroffenen Drüsengängen: Walther Fischer, Rostock (Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez. pathol. Anat., Bd. III, 3 S. 560) gibt an, daß bei Geschwülsten der Pleura Zellhaufen in allen möglichen Uebergängen „bis zu einer Anordnung, die durchaus drüsenartig anmutet", vorkommen. Manchmal schienen derartige Häufchen wie von einer Kapselmembran umgeben. In den Schnittpräparaten konnte man besonders deutlich in den Kernen ein stark ins Auge fallendes unregelmäßiges Gerüst chromatischer Substanzen erkennen. Borst (Verhandlungen d. Physik. Med. Ges. z. Würzburg N. F. Bd. 31, S. 73 u. 74) beschrieb dies auch und gibt von den Krebszellen an, daß bei ihnen größter Wechsel der Formen, verschiedenartigste Beschaffenheit der Kerne, die buntesten Bilder der chromatischen Substanzen hervortreten; letzteres besonders im Gegensatz zu den Endothelien mit chromatinärmeren, fein und regelmäßig granulierten Kernen mit zarten Kernkörperchen. Auch der Fall 3, wo ja ein Durchbruch der Krebsmassen in den Herzbeutel erfolgt war, läßt Zellen mit einem, sowohl in Struktur als auch in der

Färbung, auffallenden Chromatingerüst erkennen. Hier waren zugleich auch die Zellkerne besonders groß, ohne daß dies für die Zelle an sich auch der Fall gewesen wäre. Dabei war weiterhin auffallend, daß sich gerade um die eben angeführten Zellen ganze Leukozytenhaufen angesammelt hatten. Die hier vorliegende reaktive Leukozytenausschwemmung darf sicher als Abwehrreaktion gegen die eingedrungenen Krebszellen gewertet werden. Da nun gerade die in ihrem Plasma-Kern Verhältnis veränderten und auch sonst noch auffallenden Zellen von den Leukozyten umgeben und teilweise sogar deutlich zerstört sind, so kann die Vermutung ausgesprochen werden, daß es sich hier um atypische Zellen handelt. Als bei diesen Zellen besonders auffallend soll hier nocheinmal festgehalten werden: der großе Kern in der kaum oder gar nicht vergrößerten Zelle, die durch Färbung und Struktur auffallenden chromatischen Substanzen, und die besonders großen unförmigen Kernkörperchen.

Diese eben beschriebenen Erscheinungen könnten von Bedeutung werden bei der Suche nach Krebszellen in solchen Fällen, wo die Geschwulst von den Lymphbahnen her das Endothel durchsetzt hat und noch nicht in die freie Körperhöhle durchbrochen ist. Hier werden natürlich Zellklümpchen selten oder überhaupt nicht zu finden sein. Es muß deshalb nach Besonderheiten gesucht werden, die die Krebszelle gegenüber einer normalen Zelle aufzuweisen hat. Wie eben erwähnt wurde, bezeichnet Borst die Geschwulstzelle als eine durch starken Formenwechsel, Verschiedenartigkeit des Kernes u. a., ausgezeichnete Zelle. In den untersuchten Fällen hat sich aber gezeigt, auch in einwandfreien Stauungsergüssen (Fall 9), daß meistens eine ziemlich weitgehende Verschiedenheit der Zellformen festzustellen war. Dadurch ist es außerordentlich schwierig anzugeben, wo hier die Grenze liegt, von der ab auf eine Krebszelle geschlossen werden darf. Was das Chromatingerüst anbetrifft, so läßt sich dafür eine, bestimmte Norm niemals aufstellen. Doch könnte dabei die Dichte, Farbintensität neben anderen Erscheinungen eine Rolle spielen. Untersuchungen sind hierüber nicht gemacht worden und es wäre wohl sicher von einiger Bedeutung, wenn darüber, besonders vergleichend mit sicher normalen Zellen, Untersuchungen angestellt würden. Darüber noch weiter unten. Was nun die Frage der Zell-, Kern- und Kernkörperchengröße anbetrifft, so liegen darüber ausgedehnte Messungen und Untersuchungen vor. So eine größere Arbeit von Schairer (Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 43.). Aus diesen Messungen geht hervor, daß zwar mitunter Abweichungen in den Größen der Zellkerne von Krebszellen vorkommen; aber in sehr vielen Fällen jedoch findet sich ein Unterschied von den Ursprungszellen nicht. Verkleinerte Zellkerne wurden nie gefunden. Danach darf also „die Zellver-

größerung nicht als wesentliche Eigenschaft der Krebszellen betrachtet" werden. Ebenso verhält es sich mit den Kernkörperchen. Als Ergebnis darf also festgestellt werden, daß zur Diagnose des Karzinoms Veränderungen der Zellgestalt und -größe oft nicht genügen; dies gilt besonders auch dann, wenn ein Abweichen von normalen Verhältnissen nicht zu finden ist; eine Geschwulst darf dadurch keineswegs als ausgeschlossen gelten.

Es besteht jedoch noch eine andere Möglichkeit, durch die man evtl. auf das Vorhandensein einer Geschwulst schließen könnte, auch wenn diese noch keine Verbindung mit der freien Körperhöhle hat. Und zwar wäre dazu zu untersuchen, ob nicht in solchen Fällen irgendwelche Veränderungen am Endothel zu beobachten wären, die man auf das Vorhandensein einer Geschwulst beziehen könnte. Nach Borst ist zwar in solchen Fällen das Endothel sehr oft reizlos und reagiert überhaupt nicht, oder aber es stößt sich ab. Wenn man darauf hin die zur Verfügung stehenden Fälle betrachtet, so ergibt sich Folgendes: Was die abgestoßenen Endothelien anbetrifft, so kann man sie in Geschwulstfällen als einzelne Zellen, wie auch in ganzen Häutchen antreffen. Der gleiche Befund, meist in noch viel stärkerem Maße, läßt sich aber auch bei reinen Stauungsergüssen nachweisen. Eine Diagnosestellung ist darauf also keineswegs aufzubauen, ja nicht einmal neben anderen Erscheinungen wäre dies zu verwerten. Andererseits wird aber eine Geschwulst sicherlich nicht ohne Wirkung auf das Endothel bleiben, denn die Wirkung der Krebszellen und ihrer Produkte kann sicher auch von der Tiefe auf die Zellen der Serosa wirken und dort entzündliche Alterationen hervorrufen. Man wird also eine Proliferation der Endothelzellen zu erwarten haben. Borst hat aber darauf hingewiesen, daß diese Veränderungen der Serosazellen auch bei Entzündungen in sehr ausgeprägter Weise anzutreffen sind. Unter den hier untersuchten Präparaten konnte darüber nichts festgestellt werden, da kein Material vorlag. Doch sei hier wieder auf den Fall 9 hingewiesen, der bei der zweiten Untersuchung ein Bild zeigte, das in seinem großen Formenreichtum sehr an einen Geschwulstfall erinnerte, so daß bei der damaligen Untersuchung die Vermutung einer epithelialen Neubildung ausgesprochen wurde. Eine weitere Untersuchung zeigte wieder ein vollkommen anderes Bild („chronisch entzündliche Veränderungen"). Bald darauf ergab dann die Sektion einen Stauungserguß im Verlauf einer Hypertonie. Gegen die Geschwulstfälle konnten in diesen Präparaten nur bei genauerer Untersuchung Unterschiede festgestellt werden. Und zwar waren hier die Zellen mehr oder weniger ineinander verschmolzen und lagen in gleichem Niveau, während die in Krebsfällen beobachteten Klümpchen oft einigermaßen deutlich die Grenzen der einzelnen Zellen erkennen ließen und eine gewisse Dicke zeigten. Hier waren

dann auch die Kerne wesentlich deutlicher gefärbt und zeigten das auffallende Chromatingerüst, auf das oben schon hingewiesen wurde. Der Stauungserguß jedoch ließ nur gleichmäßig und ziemlich blaß gefärbte Kerne erkennen. Auffallend war hier auch, daß mehr der Zellkörper als der Kern vergrößert war. Auf die starke Färbbarkeit mancher Zellen in Krebsfällen und das Festhaften des Farbstoffes auch beim Entfärben, ist ebenfalls schon hingewiesen worden. Nach all dem wird es also kaum, wenn sogar überhaupt nicht, möglich sein, aus Veränderungen, die sich an den Endothelzellen in einem Punktat finden auf eine Geschwulst zu schließen. Zwar könnten wohl in manchen Fällen Entzündungen durch die Untersuchung am Lebenden ausgeschlossen werden, aber trotzdem bliebe die Unsicherheit einer solchen Diagnosestellung bestehen. Dies kann wohl als sicher festgestellt werden, trotzdem das zur Untersuchung vorliegende Material ziemlich klein war.

Wenn wir also zusammenfassen, so wäre Folgendes festzustellen: Eine einwandfreie, sichere Diagnose von Geschwulstzellen in einem Erguß ist nach den gegenwärtigen Erkenntnissen nicht, oder nur außerordentlich schwer, möglich. Denn es gibt kein sicheres, spezifisches Merkmal, das eine Geschwulstzelle vor anderen, insbesondere Endothelzellen, auszeichnen würde. Es kann im günstigen Fall der Verdacht auf eine Neubildung ausgesprochen werden, wenn das Zellbild sehr mannigfaltig, verwildert erscheint, wenn die oben beschriebenen Zellklümpchen zu finden sind, wenn auffallendes Mißverhältnis von Zellen gefunden wird; wichtig wäre dabei zum Vergleich das Vorhandensein von sicher einwandfrei unveränderten bzw. normalen Zellformen. Ferner, wenn eine auffallende Färbung von Plasma und Kern gegenüber anderen Zellen und wenn mannigfaltige und hervorstechende chromatische Substanzen zu beobachten sind. Und schließlich kann das Vorkommen von großen, unförmigen, ja klumpigen Kernkörperchen ein solches Bild mitbestimmen.

Die Möglichkeit, eine bestehende Geschwulst aus Veränderungen des Endothels (Proliferation, Kernvermehrung, Vakuolisierung) zu schließen, muß als kaum in Frage kommend bezeichnet werden, da derartige Veränderungen bei allen möglichen Entzündungs- und anderen Vorgängen entstehen können.

Nun noch einige Bemerkungen über die Methodik. Ueber die Verarbeitung des Materials wurden ja eingangs schon einige kurze Ausführungen gemacht. Im ganzen ist als großer Mangel zu bezeichnen, daß viel zu wenig Material zur Verfügung stand, bzw. daß nur ein oder zwei Ausstriche von früher gewonnenen Ergüssen vorhanden waren. So reichte das Sediment meistens nur zu ein paar Ausstrichen oder einem kleinen Klümpchen, das in Paraffin eingebettet werden konnte. Doch haben sich die Ausstriche und die dabei verwandten

Färbungen mit Kresylechtviolett bzw. Hämatoxilin-Eosin sehr gut bewährt. Letztere hat, besonders hinsichtlich der Kerne, noch einige Vorteile aufzuweisen. Besonders haben sich jedoch die Paraffinschnitte als sehr geeignet erwiesen. Sie lassen besonders deutlich die chromatischen Substanzen erkennen und zeigen in ausgezeichneter Weise den Unterschied des Niveaus von Zellhäutchen und Zellklümpchen, wobei diese sich noch durch ihre Lage in einem Hof auszeichnen. Sehr eindringlich erschien an diesen Präparaten auch, daß an stark gefärbten Präparaten bei nachfolgendem Entfärben die Zellklümpchen kaum Farbstoff abgegeben hatten. Es ist hier noch allgemein zu bemerken, daß zu wirklich verwertbaren Schnitten größere Mengen von Material erforderlich sind, und daß mit nur kleinen Sedimentklümpchen eine eingehende Untersuchung zwecklos ist. Wie schon oben kurz angeführt, wurde noch eine besondere Art von Schnitten angefertigt: es wurde nämlich das Sediment in eine Vene (V. ovarica) eingefüllt und mit dieser eingebettet und geschnitten. Nach den Präparaten, die auf diese Weise gemacht wurden, läßt sich folgendes feststellen: die Schnitte ergaben sehr schöne Bilder, die vor allem durch ihre Gleichmäßigkeit und größere Klarheit gegenüber den anderen Schnitten auffielen. Daneben vereinfacht diese Methode das Arbeiten mit den lockeren Sedimentmassen sehr wesentlich, was sich vor allem bei kleineren Mengen bemerkbar macht. Mit Quensels Methode konnten besondere Vorteile nicht gefunden werden.

Da diese Arbeit ja im wesentlichen nur Grundlagen zu weiteren Untersuchungen auf dem Gebiet der Zytodiagnostik, insbesondere von Krebszellen, schaffen will, sollen hier noch einige Hinweise, die für eine Weiterführung dieser Untersuchungen wichtig sein könnten, gegeben werden.

1. Was die Bearbeitung von Ergüssen anbetrifft, so ist unbedingt notwendig, daß sowohl Ausstriche, und zwar in größerer Zahl, als auch Paraffinschnitte angefertigt werden. Denn es müssen in jedem Falle diese beiden Präparatearten verglichen werden können, da sie jeweils andere Blickpunkte ergeben. Dazu ist von vorneherein erforderlich, daß viel Material, möglichst der gesamte Erguß oder wenigstens der dem Boden nähere Teil davon, zentrifugiert wird; ein Reagenzglas voll kann niemals genügen. Im allgemeinen werden sich ja nach kurzer Zeit die zelligen Elemente des Ergusses abgesetzt haben, so daß der obere Teil weggegossen werden kann.

2. In bezug auf die Untersuchung von Ergüssen wird die Hauptaufmerksamkeit auf die oben angeführten Eigenschaften gelenkt werden müssen, die für die Erkennung einer Geschwulstzelle in Frage kommen. Dazu müßten reine Stauungsergüsse und sicher karzinomatöse Ergüsse von Sektionen verglichen werden; ebenso Punktate mit Leichenergüssen. Bei krebsigen Ergüssen wären Ver-

gleiche von Ergußmaterial und Krebsgewebe anzustellen. Sehr wichtig erscheint ferner, daß die Punktate, die von der Klinik kommen, möglichst in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden. Bei einem etwa erfolgenden Exitus wäre nachzusehen, ob die seitherigen Diagnosen als richtig festgestellt werden können, evtl. durch geeignete Organschnitte. Die Notwendigkeit der laufenden Verfolgung von solchen Fällen zeigt deutlich der oben beschriebene Fall 9. Auch könnten auf diese Weise wohl sicher aufschlußreiche Beobachtungen gemacht werden.

Zusammenfassung:

Die Untersuchungen galten den Zellformen, die in serösen Ergüssen zu finden sind, und insbesondere einem Nachweis von atypischen (Krebs-) Zellen. Die Arbeit trennt dabei Punktate und Ergüsse, die bei Sektionen vorgefunden wurden. Das Material, das in Ausstrichen und Paraffinschnitten verwertet wurde, wurde auf die, in Stauungsergüssen bzw. in Geschwulstfällen vorkommenden Zellformen untersucht. Durch die vergleichende Untersuchung der verschiedenen Präparate konnten einwandfreie Merkmale, die eine Geschwulstzelle erkennen lassen, nicht festgestellt werden. Irgend ein bestimmtes spezifisches Kennzeichen kann auch dafür sicher nicht in Frage kommen, sondern es müssen dafür eine ganze Reihe von Merkmalen gewertet werden. Die Grundlage für weitere und eingehendere Untersuchungen in dieser Richtung will diese Arbeit schaffen.

Literatur.

Borst: Verhandlungen der Physikal. Med. Gesellschaft zu Würzburg N. F. Bd. 31 1897.

Walther Fischer: Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez. pathol. Anatomie Bd. III, 3 S. 560.

v. Gierke: ebenda Bd. IV,1 S. 1111.

Quensel: Acta Med. Scand. Bd. 68, 1928.

Schairer: Zeitschrift f. Krebsforschung Bd. 43.

Lebenslauf.

Ich, Herbert Friedrich Gekeler, bin am 16. Mai 1914 in Ebersbach/Fils als erster Sohn des Dr. med. Friedrich Gekeler und der Julie Gekeler, geb. Dambach geboren.

Während des Weltkrieges war mein Vater teils an der Westfront, teils in Ulm im Lazarett. Der Wohnsitz meiner Eltern war in dieser Zeit Ebersbach bzw. Wiblingen bei Ulm.

1919 ließ sich mein Vater als praktischer Arzt in Göppingen nieder, wo er heute noch tätig ist. In Göppingen besuchte ich seit 1920 die Elementarschule und dann das Realgymnasium, an dem ich im Frühjahr 1932 die Reifeprüfung ablegte.

Im SS. 1932 begann ich in Tübingen das Medizinstudium. Hier legte ich auch, nach 5 Semestern, im SS. 1934 die ärztliche Vorprüfung ab. Das 6. Semester studierte ich in Jena, das 7. Semester in Kiel. Vom 8. Semester an war ich wieder in Tübingen, um dort die letzten Studiensemester zu verbringen. Während des 10. und z. T. auch 11. Semester arbeitete ich im Pathologischen Institut an meiner Doktorarbeit.

Seit dem 6. September 1937 stehe ich in der ärztlichen Prüfung, die ich bis zum 1. Dezember zu beendigen gedenke.

Herbert Gekeler.

Tübingen, November 1937.